Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Professor Dr. med. N. Henning)

5-Hydroxytryptamin und Erkrankungen der Verdauungsorgane. Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn, klinische und bioptisch-morphologische Untersuchungsergebnisse *)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

vorgelegt von
Ursula Rosenbusch
aus Nürnberg

*) D 29

1962 № 75

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Professor Dr. A. Windorfer

Referent: Professor Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 8. VIII. 1962

Gastroenterologia *96:* 275–290 (1961)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. *N. Henning*)

5-Hydroxytryptamin und Erkrankungen der Verdauungsorgane

2. Mitteilung
Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn, klinische und bioptisch-morphologische Untersuchungsergebnisse*

Von E. SCHMID, U. ROSENBUSCH**, K. HEINKEL, K. SCHWEMMLE und H. SCHÖN

Innerhalb weniger Jahre wurden zahlreiche Untersuchungen über ein neues körpereigenes Amin, das Serotonin (5-Hydroxytryptamin-Kreatininsulfat, 5-HT) veröffentlicht [Übersichten siehe 23, 24, 50, 53, 64, 68]. Der Wirkstoff entsteht vorzugsweise im Magen-Darm-Kanal. Er geht in das Blut über und wird dort zum Teil von den Thrombozyten gebunden. Die Hauptmenge wird zur 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIE) abgebaut. *Lembeck* [48] wies 1953 als erster größere Aminmengen im Carcinoidgewebe nach. Damit wurde eine Verbindung biochemischer Untersuchungen mit dem seit 1930 bekannten Bild des Carcinoidsyndroms (Cassidy-Scholte-Syndrom) hergestellt. Diese seltene Erkrankung geht einher mit anfallsweise auftretender Gesichtsrötung («flush»), Diarrhoen und Veränderungen an den Herzklappen [Übersichten siehe 27, 33, 51, 64, 66, 68].

Über den Serotoninstoffwechsel bei anderen Erkrankungen der Verdauungsorgane liegen nur wenige, meist kasuistische Mitteilungen vor [5, 7, 9, 13, 16, 17, 19, 30, 31, 32, 45, 52]. Wir hatten in einer früheren Untersuchungsreihe von 350 Fällen eine Verminderung des Blut- und Thrombozyten-Serotoningehalts bei Kranken mit Carcinomen der Verdauungsorgane, im Zustand nach Magenresektion und bei der Lebercirrhose gefunden [60]. Unbekannt war bisher, ob der Plättchenserotoninmangel bei diesen Erkrankungen Folge einer Thrombozytenfunktionsstörung ist oder ob ihm eine verminderte Bildung des Amins zugrunde liegt. Wir prüften daher an einem größeren

---

* Herrn Prof. Dr. *N. Henning* in Verehrung zum 65. Geburtstag gewidmet.
** D 29.

gastroenterologischen Krankengut die Harnausscheidung des wichtigsten Serotonin-Abbauproduktes, der 5-Hydroxyindolessigsäure.

Methodik

5-Hydroxyindolessigsäure wurde im angesäuerten 24-Std.-Sammelharn nach der Methode von *Udenfriend u. Mitarb.* [69, 70], modifiziert nach *Schön u. Mitarb.* [63], bestimmt. In Kontrollversuchen betrug die Rückgewinnung zugesetzter 5-HIE* 74 %–96 %, im Mittel 84 %. Der methodische Fehler lag nach 20 Doppelbestimmungen bei ±5 %. Fälle mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Für die Zeit von 48 Stunden vor und während der Sammelperioden wurden Bananen, Tomaten und Ananas aus der Nahrung eliminiert [2, 3, 8, 17, 18, 71, 72]. Medikamente wie Reserpin, Phenothiazine und bestimmte Sedativa wurden ebenfalls ausgeschlossen [43, 46, 56, 70].

Untersuchungsmaterial

Die Auswertung unseres Materials von mehr als 550 Bestimmungen der 5-HIE an über 450 Patienten erfolgte bei genügendem Umfang der Einzelgruppen mit statistischen Prüfmethoden. Bedeutsamere Befunde werden zusätzlich als Kasuistik mitgeteilt.

1. Eine Gruppe von 125 *klinisch Magengesunden* (Krankenhauspatienten, Ärzte und Studenten) im Alter von 15 bis 76 Jahren diente zum Vergleich. Fälle von Blutkrankheiten und Patienten mit Kollagenosen wurden ausgeschlossen, da hier die 5-HIE-Exkretion häufig erniedrigt ist [58]. Im übrigen entsprach die Zusammensetzung dieses Kollektivs nach Alter, Geschlecht und klinischen Diagnosen einer Zufallsverteilung.

2. Die Diagnose *Gastritis* (114 Fälle) wurde ausschließlich morphologisch-bioptisch gestellt. Die Gewebeproben wurden nach der Methode von *Henning und Heinkel* [36, 37, 38, 40, 41] entnommen und histologisch aufgearbeitet. Der Befund einer normalen Magenschleimhaut (53 Probanden) wurde mit gleicher Methodik morphologisch gesichert. Diese beiden Kollektive enthalten auch Fälle der übrigen Teilgruppen. Die Auswertung berücksichtigte jedoch die Haupt- und Nebendiagnosen bei den einzelnen Patienten.

3. *Peptische Geschwüre* des Magens und Zwölffingerdarms bestanden bei 56 Kranken (26mal Ulcus ventriculi, 30mal Ulcus duodeni) und waren röntgenologisch nachgewiesen.

4. Eine vierte Gruppe wurde von 25 *nach Billroth II magenresezierten Patienten* gebildet. Der operative Eingriff lag 6 Wochen bis 35 Jahre zurück. Eine Unterscheidung im Zustand nach Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni wurde nicht getroffen.

5. In 37 Fällen lag ein *Carcinom der Verdauungsorgane* vor (Primärtumor: 8mal Oesophagus, 17mal Magen, 3mal in den Gallenwegen, 4mal im Pankreas, 5mal im Colon bzw. Rectum). Die Diagnose wurde durch klinische, röntgenologische, endoskopische sowie cytologische Untersuchung gestellt. Teilweise wurde sie morphologisch bestätigt.

---

* Für die freundliche Überlassung von 5-Hydroxyindolessigsäure danken wir der deutschen Hoffmann-La Roche AG, Grenzach/Baden.

6. Bei 22 gastrobioptisch untersuchten Patienten bestand gleichzeitig ein *Diabetes mellitus*.

7. Über *chronische Diarrhoen* klagten 27 Kranke, 3mal war eine ausgedehnte Dünndarmresektion, 2mal eine Magenresektion vorausgegangen. Bei den übrigen Patienten konnte die Ursache der Diarrhoen nicht genügend geklärt werden. Bei weiteren 13 Untersuchten war die Diagnose einer *Colitis ulcerosa* endoskopisch, röntgenologisch und bioptisch-morphologisch gesichert.

8. Schließlich bestimmten wir die 5-HIE bei 41 Fällen von *akuter* oder *chronischer Hepatitis*, 26 Patienten mit *Lebercirrhose* sowie 7 Fällen von *Verschlußikterus* bei Choledochusstein oder Carcinom. Die Diagnose akute Hepatitis erfolgte nach klinischen Gesichtspunkten. In allen anderen Fällen wurde der Befund morphologisch durch Laparoskopie und Leberbiopsie bzw. Laparotomie belegt.

Ergebnisse

Die Tagesausscheidung der 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn schwankte bei der Vergleichsgruppe zwischen 1,15 und 6,19 mg. Sie betrug im Mittel 3,08 $\pm$ 1,47 mg. Bei 20 Versuchspersonen wurden die Bestimmungen im Zeitabstand von 24 Stunden bis 4 Wochen mehrfach wiederholt. Während die Harnausscheidung des Serotonin-Metaboliten im Einzelfall zum Teil erheblich variierte, unterschieden sich die Mittelwerte aus je 20 Doppelbestimmungen um weniger als 10 %. Verwertbare Aussagen über die Oxyindolessigsäure-Exkretion sind für bestimmte Erkrankungen daher nur von größeren Patientengruppen, für die Einzelperson nur durch Serienbestimmungen zu erwarten.

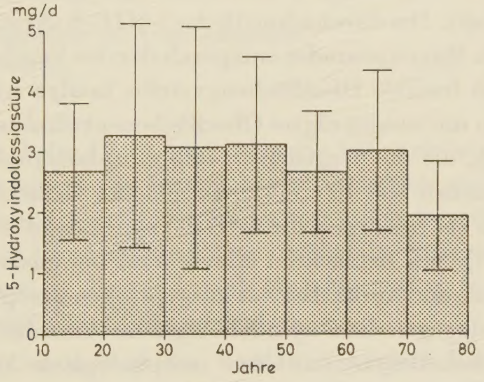

Abb. 1. Altersabhängigkeit der Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn. Die Altersgruppen von 20 bis 70 Jahren sind aus je 50 Probanden zusammengestellt. Bei den Jugendlichen wurden 30, in der höchsten Alterstufe 25 Bestimmungen vorgenommen.

Der Einfluß von Alter und Geschlecht wurde an gemischten Kollektiven (Vergleichsfälle und Patienten aus den verschiedenen Krankengruppen) geprüft. Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der 5-HIE-Ausscheidung waren unbedeutend. Bei Aufgliederung nach dem Lebensalter (305 Probanden) zeigte es sich, daß die Oxyindolessigsäureausscheidung bis zum 70. Lebensjahr praktisch konstant war (Abb. 1). Für die höchste Altersstufe fanden wir dagegen eine Verminderung, die im Vergleich zu den übrigen Gruppen statistisch gesichert werden konnte ($P<0{,}01$ gegenüber den Altersgruppen von 20 bis 70 Jahren, $<0{,}05$ gegen die Gruppe der Jugendlichen unter 20 Jahren). Die Oxyindolessigsäure-Ausscheidung bei Kindern soll den Werten Erwachsener entsprechen [55]. Die Frage nach einem Tagesrhythmus in der 5-HIE-Exkretion prüften wir an 55 Versuchspersonen. Der Harn wurde getrennt von 8 bis 20 bzw. von 20 bis 8 Uhr gesammelt. 27 Versuchspersonen schieden die Hauptmengen an 5-HIE während des Tages aus, 13 Probanden im Laufe der Nacht; bei den restlichen 15 Versuchspersonen bestanden dagegen keine deutlichen Unterschiede. Im Durchschnitt waren die Oxyindolessigsäure-Werte des Tages (1,85 mg/12 Std.) etwas höher als die Nachtmengen (1,53 mg/12 Std.), doch konnte der Unterschied statistisch nicht gesichert werden. Zwischen Harnvolumen, spezifischem Gewicht des Urins und der Oxyindolessigsäure-Menge bestanden keine Korrelationen [vgl. 58].

Die Mittelwerte der 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung von Patienten mit Erkrankungen der Verdauungsorgane sind in Tabelle I zusammengefaßt. Die durchschnittliche 5-HIE-Exkretion der Gruppe morphologisch Magengesunder entsprach der des Vergleichskollektivs. Bei Fällen mit leichter Oberflächengastritis fanden wir eine geringe, bei Probanden mit ausgeprägter Oberflächenentzündung eine stärkere Verminderung, die im Vergleich zu den morphologisch Magengesunden wahrscheinlich war ($P<0{,}05$). In gleicher Reihenfolge nahm die Zahl der Fälle zu, bei denen die 5-HIE-Tagesmenge weniger als 1 mg betrug (Tab. 1). Wir betrachten diesen Wert bei unserer Methode als unterste Grenze der Norm. Bei der ausgeprägten atrophischen Gastritis entsprach dagegen die Oxyindolessigsäure-Ausscheidung im Mittel dem Vergleichskollektiv und den morphologisch Magengesunden. Dies traf auch für die kleineren Untergruppen «Atrophie mit Becherzellenmetaplasie» und «Umbaugastritis» zu.

Unauffällige 5-HIE-Werte fanden wir im allgemeinen beim Ulcus pepticum (Tab. I). Bei den Fällen von Ulcus ventriculi lag das Mittel

TABELLE I

Harnausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure bei Erkrankungen der Verdauungsorgane

	Zahl der Fälle	5-HIE	P*	5-HIE unter 1 mg/d (Zahl der Fälle)
Vergleichsgruppe	125	3,08 ± 1,47**		0
Normale Magenschleimhaut	53	3,08 ± 0,90	–	0
Mäßige Ofl. Gastritis	41	2,71 ± 1,20	–	2
Ausgeprägte Ofl. Gastritis (mit beg. Atrophie)	42	2,59 ± 1,34	<0,05	5
Atroph. Gastritis	31	3,36 ± 2,43	–	2
Ulcus pepticum	56	3,34 ± 1,86	–	4
Ulcus ventr.	26	2,76 ± 1,47	–	4
Ulcus duod.	30	3,84 ± 2,04	–	0
Magenresektion	25	3,08 ± 2,06	–	2
Carcinome	37	2,38 ± 1,56	<0,02	3
Magenresektion	25	3,08 ± 2,06	–	2
Chron. Diarrhoen + Colitis ulcerosa	40	2,48 ± 1,22	<0,05	5
Diabetes mellitus	22	2,59 ± 1,06	<0,05	0
Leberkrankheiten	66	4,19 ± 2,72	<0,02	7
Hepatitis	40	4,50 ± 2,59	<0,01	2
Cirrhose	26	3,69 ± 2,90	–	5

* Signifikanz gegenüber der Vergleichsgruppe.

** Mittlere Streuung.

etwas niedriger, beim Ulcus duodeni etwas höher als beim Vergleichskollektiv, doch waren die Unterschiede statistisch nicht zu sichern. Allerdings hatten 4 von 26 Patienten mit Ulcus ventriculi, dagegen kein Patient mit Ulcus duodeni eine Oxyindolessigsäure von weniger als 1 mg/d. Auch im Zustand nach Magenresektion war die 5-HIE-Exkretion bis auf Einzelfälle normal.

Kranke mit Carcinomen der Verdauungsorgane hatten in 3 von 37 Fällen erniedrigte Oxyindolessigsäure-Mengen im Tagesharn. Bei den übrigen Patienten dieser Gruppe fanden wir vorwiegend Werte im unteren Normbereich, so daß das Mittel gegenüber der Vergleichsgruppe vermindert war. Pathologisch erhöhte Ausscheidungen an

5-HIE wurden bei dieser Gruppe in keinem Falle beobachtet. Hier seien auch 2 Fälle von Dünndarmcarcinoid erwähnt*:

Die 53jährige Patientin war in einem auswärtigen Krankenhaus unter der Diagnose eines Verschlußileus operiert worden. Es fand sich ein Ileumtumor, der histologisch als Carcinoid identifiziert wurde. Regionale Lymphknotenmetastasen wurden entfernt; Lebermetastasen konnten nicht sicher ausgeschlossen werden. Klinische Symptome einer Carcinoidose waren bei der Kranken nicht beobachtet worden. Postoperativ bestimmten wir mehrfach die 5-HIE im Harn, wobei die Tagesmengen zwischen 3 und 5 mg lagen. Auch der Blutserotoningehalt war normal.

Eine zweite Kranke kam 9 Monate nach Dünndarmresektion wegen eines Ileumcarcinoids mit regionaler Metastasierung wegen profuser Diarrhoen erneut in klinische Behandlung. Die Leber war nicht vergrößert, flushes bestanden nicht. Normale Werte der 5-HIE und etwas verminderte Blutserotonin-Konzentrationen sprachen gegen die Möglichkeit, daß die Durchfälle jetzt auf einen gesteigerten Serotoninumsatz infolge eines Carcinoidsyndroms zurückzuführen waren.

In 20 Fällen wurden ferner Einsendungen von Harn und/oder Blut auf 5-HIE bzw. Serotonin untersucht, da einzelne Symptome, meist das wiederholte Auftreten eines «flush» und/oder klinisch nicht geklärte Diarrhoen die Vermutungsdiagnose eines Carcinoidsyndroms nahegelegt hatten. Unsere biochemischen Untersuchungen belegten in keinem der Fälle die Verdachtsdiagnose. Auch bei 40 Fällen von Diarrhoe oder Colitis ulcerosa aus unserem Klinikmaterial waren die Tagesmengen der Oxyindolessigsäure nie erhöht (Tab. I).

Von 5 Kranken mit reduzierten Oxyindolessigsäure-Werten in der Gruppe der Diarrhoen war der Fall eines 43jährigen Mannes mit «agastrischer Dystrophie», über den kürzlich *Henning u. Mitarb.* [39] berichteten, von besonderem Interesse. 4 Jahre zuvor war der Magen wegen Ulcus duodeni reseziert worden. Der Einweisung waren in den letzten Jahren wiederholt Bronchopneumonien mit schlechter Heilungstendenz vorausgegangen. Die Haare hatten sich rötlich verfärbt, die sekundäre Geschlechtsbehaarung war zurückgegangen, das Nagel- und Haarwachstum verlangsamt. Der Kranke kam in schlechtem Ernährungs- und Kräftezustand in die Klinik. 2–8mal täglich wurden breiige bis flüssige Stühle abgesetzt. Das Röntgenbild zeigte einen unauffälligen Zustand nach Billroth-II-Resektion, Dünndarm- und Colon-Passage waren normal. Die Ausnutzung von Fett und Eiweiß in der Nahrung waren stark eingeschränkt, der Brennwert des Stuhles erheblich erhöht. Bei gleich-

---

* Beobachtung während der Drucklegung: 53jährige Patientin, Resektion eines Pankreasschwanz-Tumors, histologisch Carcinoid. Postoperativ Serotoningehalt des Blutes sowie 5-Hydroxyindolessigsäureausscheidung vor und nach Reserpin-Belastung (46) bei wiederholter Kontrolle im unteren Normbereich. Vor der Operation flushes, Koliken und zeitweise Diarrhoen, jetzt symptomlos. Bisher einzige Beobachtung einer vermehrten Serotoninbildung bei Pankreascarcinom von *Dengler, H.:* Atypisches Carcinoidsyndrom mit vermehrter Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure bei Pankreascarcinom. Klin. Wschr. *37:* 1245 (1959).

zeitiger Hypalbuminaemie war das Gesamteiweiß im Serum mit 4,0–4,8 g % deutlich reduziert. Der Magensaft war Histamin-refraktär anacide. Bioptisch-morphologisch wurden eine atrophische Gastritis sowie eine chronische Entzündung der Dünndarmschleimhaut nachgewiesen.

Bei 4 von 5 Bestimmungen der Oxyindolessigsäure fanden wir eine Verminderung der Tagesmenge. Die Werte betrugen 0,33–0,76 mg 5-HIE/d. Nur ein Wert lag mit 1,1 mg/d eben im Bereich der Norm, nachdem eine Behandlung mit täglichen Infusionen von Plasma oder Aminosäurenhydrolysaten stattgefunden hatte. Die Blutserotoninwerte betrugen 35–49 mμg/ml und lagen somit ebenfalls unter dem Normalbereich (50–500 mμg/ml).

Leberkranke, insbesondere Fälle von Hepatitis, hatten einen Mittelwert der 5-HIE-Tagesmengen, der im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht war (Tab. I). Eine größere Streuung der Einzelwerte wies auf eine inhomogene Zusammensetzung der Gruppen hin (Abb. 2). Bei der

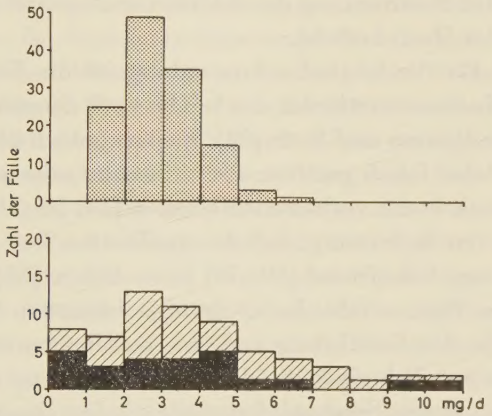

Abb. 2. 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung bei der Vergleichsgruppe (oben) und Fällen mit Leberkrankheiten (unten; ▪ = Patienten mit Lebercirrhose, ▨ = Untersuchte mit akuter oder chronischer Hepatitis).

Mehrzahl der Fälle entsprach die tägliche Oxyindolessigsäure-Ausscheidung der Norm. 7 von 65 Kranken hatten erniedrigte Werte von weniger als 1 mg/d. 12 Patienten schieden dagegen mehr als 6 mg/d, 4 dieser Probanden sogar 9,2 bis 12,2 mg/d aus. Auch bei Kontrollen blieben diese Werte hoch. Eine Tagesmenge von mehr als 15 mg, die als beweisend für das Bestehen eines Carcinoidsyndroms gilt [64, 68], konnten wir jedoch nie beobachten. Von 7 Fällen mit Verschlußikterus fanden wir 5mal normale und 2mal verminderte Mengen des Serotoninmetaboliten im Harn. In der Gruppe der Fälle mit Diabetes mellitus war eine Verminderung der 5-HIE im Mittel wahrscheinlich.

Diskussion

Nach neueren Anschauungen gibt die Ausscheidung der 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn einen Hinweis auf den Serotoninumsatz im Organismus, der im wesentlichen in der Schleimhaut des Magen-Darm-Kanals abläuft [4, 23, 25, 64]. Dem Serotonin kommt wahrscheinlich die Bedeutung eines Gewebshormons zur Regulation der Peristaltik zu [1, 10, 11, 12, 20, 44, 49, 57, 62]. Für die Pathophysiologie hat der Überschuß des Amins beim Carcinoidsyndrom erhebliche funktionelle Bedeutung. Trotz der relativen Gutartigkeit im Tumorwachstum führt das metastasierende Carcinoid zum Tode durch Komplikationen, die mittelbar mit dem gesteigerten Serotoninstoffwechsel zusammenhängen, so daß neben biologischen Fragestellungen diagnostisches Interesse an der Bestimmung des Blutserotoningehalts und der Abbauprodukte im Harn besteht.

Bestechend für die klinische Anwendung ist die Einfachheit der qualitativen Nachweismethoden der 5-HIE nach *Sjoerdsma u. Mitarb.* [65] bzw. nach *Hanson und Serin* [28]. Es darf jedoch nicht übersehen werden, daß dabei falsch positive, für ein metastasierendes Carcinoid sprechende Reaktionen vorkommen können [13, 16, 21, 52]. Uns erscheint dabei von Bedeutung, daß der qualitative Test im Gegensatz zur Technik von *Udenfriend* [69, 70] bzw. *Schön* [63] auch andere Indolkörper im Harn erfaßt. Es ist darüber hinaus zu beachten, daß ohne Kontrolle der Ernährung und der medikamentösen Therapie Fehlergebnisse möglich sind, die durch Beeinflussung der Farbreaktion einerseits, durch Serotoninfreisetzung oder alimentäre Zufuhr des Amins andererseits bedingt sind. Beim Nachweis der Katecholamine und ihrer Abbauprodukte im Harn wurden gleichartige Erfahrungen gesammelt [6, 18, 71]. Ohne entsprechende Vorsichtsmaßnahmen halten Untersuchungsergebnisse über die Oxyindolessigsäure-Ausscheidung der Kritik nicht stand.

Unsere Untersuchungsergebnisse an 450 Fällen geben einen Einblick über die Abhängigkeit der 5-HIE-Ausscheidung im Urin von gastroenterologischen Krankheitsbildern. Bei der Gruppierung der Resultate waren wir bestrebt, exakte Kriterien für die Krankheitsdiagnose zu verwenden. Es sollte damit die Frage beantwortet werden, welche Gewebsalterationen für den Serotoninstoffwechsel im Magendarmkanal besondere Bedeutung besitzen.

Für die Diagnose Gastritis fordern wir eine bioptisch-morphologische Sicherung [35, 36, 37, 38, 41]. Dementsprechend kann die mor-

phologische Intaktheit der Schleimhaut gleichfalls nur durch die feingewebliche Untersuchung belegt werden. Diese lag bei 53 Probanden vor. Die Übereinstimmung der 5-HIE-Mittelwerte der Kontrollgruppe mit den morphologisch Magengesunden ist daher für die weitere Diskussion von Bedeutung.

Da die Magendarmschleimhaut der wichtigste Ort für den Serotoninumsatz ist, so sollten sich Aussagen über die Rolle verschiedener Gewebsanteile machen lassen, wenn man die feingeweblichen Befunde berücksichtigt. Das Gesamtresultat spricht dafür, daß Veränderungen des Deckepithels an der Magenschleimhaut von größerer Bedeutung sind als Alterationen des Drüsenparenchyms. Wir glauben uns zu dieser Folgerung berechtigt, da Untersuchte mit morphologisch normaler Magenschleimhaut im Biopsiematerial eine gleich große Ausscheidung des Serotoninmetaboliten besitzen wie Fälle mit atrophischer Gastritis. Im Gegensatz dazu zeigen Kranke mit einer morphologisch bewiesenen Oberflächenentzündung eine Verminderung, die für die ausgeprägten Fälle mit einem $P<0{,}05$ statistisch wahrscheinlich ist. Der Mittelwert von Probanden mit geringen gastritischen Alterationen nimmt eine Zwischenstellung ein. Das Ergebnis der kleineren Untergruppe der atrophischen Gastritis («intestinale Metaplasie» [22]) stützt die obigen Befunde. Die Epithelveränderungen (Dünndarmähnliche Struktur) sind dabei oft weniger stark ausgeprägt. Bei der Oberflächengastritis und der atrophischen Gastritis ähneln sich die zellige Infiltration und die Vermehrung des Stratum proprium. Im Gegensatz zur normalen Magenschleimhaut und Oberflächengastritis stehen die Drüsenveränderungen bei der Atrophie im Mittelpunkt des morphologischen Geschehens. Somit darf vermutet werden, daß die geweblichen Veränderungen am Drüsenparenchym keinen wesentlichen Einfluß auf den Serotoninumsatz ausüben, und daß das Deckepithel mit einer Funktionsminderung bei morphologischer Alteration im Sinne des Zelluntergangs und der Regeneration eine wichtigere Rolle spielt.

Die Bedeutung dieser Aussage wird dadurch verstärkt, daß sich bioptisch-morphologisch am Dünndarm bei einem gleichartigen Untersuchungsgut nur sehr selten Epithelalterationen, chronische Entzündung und Atrophie nachweisen lassen (unter 5 % der Untersuchten [42]). Eine mengenmäßige Reduktion der Epithelzellen durch Magen- oder Darm-Resektion führt allein nicht zur gesetzmäßigen Verminderung des 5-HT-Umsatzes, wenn man von großen Eingriffen mit subtotaler Exstirpation des Dünndarms und des Colon absieht

[4, 25, 30). Wichtiger sind wahrscheinlich Alterationen des Deckepithels, die nach *Palmer* [54] vom Grübchengrund ausgehen. Hier findet sich bekanntlich eine Anhäufung der «Gelben Zellen» *(Feyrter* [26]*)*. Eine spezielle histologische Darstellung dieser Zellen ist in unserem Material noch nicht erfolgt.

Neben Funktionsstörungen des Gewebes sind diätetische Einflüsse auf die Oxyindolessigsäure-Ausscheidung zu beachten. Bei der durchschnittlichen Krankenernährung, auch bei einer «Magenschonkost», ist eine unzureichende Tryptophanzufuhr unwahrscheinlich. Veränderungen von Resorption und Ausnutzung der Aminosäure sowie ein Mangel an Vitamin B_6, das zur Serotoninbildung aus Tryptophan erforderlich ist [14, 15, 64], könnten dagegen eher als Störfaktoren in Frage kommen. Funktionsuntersuchungen mit Zufuhr der Serotoninvorstufe 5-Hydroxytryptophan sollten hier zur Klärung beitragen. Unsere bisherigen Ergebnisse an 30 Fällen lassen noch keine begründeten Aussagen zu.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von *Bohn u. Mitarb.* [5] und in Übereinstimmung mit *Kowlessar u. Mitarb.* [45], *Haverback u. Mitarb.* [30, 31] sowie *Connell u. Mitarb.* [17] gleicht der Mittelwert und die Streuung in den von uns untersuchten Fällen mit chronischer Diarrhoe der Norm; 5 Fälle mit erniedrigten Werten sprechen gegen das häufige Vorkommen einer erhöhten Ausscheidung. Diätetische Faktoren, besonders Bananengenuß, scheinen bei der erhöhten Ausscheidung des Serotoninmetaboliten in Fällen mit dem Sprue-Syndrom nicht immer genügend berücksichtigt worden zu sein. Die Annahme, daß die «chronische Enteritis» eine abgeschwächte Form des Carcinoidsyndroms darstellt *(Bohn)*, ist nicht berechtigt (vgl. *Lauda* [47]). Unsere Beobachtung bei einem Fall mit bioptisch gesicherter Enteritis wirft die Frage auf, ob die Schleimhautveränderungen nicht mit einer Verminderung des Serotonin-Umsatzes verbunden sind. Eine Möglichkeit zur Klärung dieser Krankheitsbilder sehen wir allein in der routinemäßigen Anwendung multipler Saugprobe-Exzisionen und im Einsatz differenzierter Funktionsuntersuchungen.

Tierexperimentell wurde die Möglichkeit einer Ulcusentstehung am Magen und im Dickdarm unter der Einwirkung von 5-Hydroxytryptamin und seinem Vorläufer 5-Hydroxytryptophan beobachtet [29, 34, 73]. Pathologisch-anatomische Untersuchungen sprechen dafür, daß auch beim Carcinoidsyndrom peptische Ulcera gehäuft vorkommen [51]. In unserem Klinikmaterial läßt sich bei Fällen von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni sowie bei der Colitis ulcerosa

keine Erhöhung des Serotoninstoffwechsels erkennen. Im 5-Hydroxytryptamin darf daher kein wesentlicher ätiologischer Faktor der Geschwürsentstehung beim Menschen gesehen werden. Die oben diskutierten Gewebeveränderungen der Magen-Darm-Schleimhaut spiegeln sich auch in diesen Gruppen mit Verminderung der 5-HIE-Werte in Einzelfällen wieder.

Hinsichtlich der Veränderungen des Serotoninumsatzes beim Carcinom muß diskutiert werden, ob das Carcinom selbst oder die Begleit- und Folgeerscheinungen am Magen-Darm-Kanal eine Rolle spielen. Wir möchten die Verminderung der 5-Hydroxyindolessigsäure bei Fällen mit Magencarcinom mit der fast gesetzmäßig nachweisbaren Gastritis [35] in Verbindung bringen. Das häufige Vorkommen positiver Oxyindolessigsäure-Reaktionen mit der einfachen qualitativen Farbreaktion, über die andere Autoren bei Carcinomen der Verdauungsorgane berichteten [13, 16, 21, 52], unterstreicht die Forderung, bei der Differentialdiagnose zum Carcinoidsyndrom grundsätzlich nur mit quantitativer Technik zu arbeiten.

Die Deutung unserer Befunde bei Leberkranken ist schwieriger. Einmal muß die Leber als eines der wichtigsten Organe des oxydativen Serotoninabbaus angesehen werden [15, 33, 64], zum anderen treten konkurrierend Veränderungen an der Magen-Darm-Schleimhaut dazu. Vom biochemischen Gesichtspunkt zeichnen sich in unserem Untersuchungsmaterial drei Gruppen ab. Bei einer Verminderung der Oxyindolessigsäure-Exkretion könnte die Ursache des reduzierten Serotinumsatzes in begleitenden Schleimhautveränderungen des Magen-Darm-Kanals und/oder alimentärem Tryptophan- bzw. Vitamin-B_6-Mangel gesehen werden. Im Gegensatz hierzu sind abnorme Stoffwechselvorgänge in der Leber für die Erhöhung der 5-HIE-Ausscheidung bei einem Teil der Leberkranken zu diskutieren. Auch eine Behandlung mit Glukocorticoiden kann den Serotoninumsatz steigern [59]. Eine vermehrte Elimination von Oxyindolessigsäure nach Belastung mit 5-Hydroxytryptophan bei der Lebercirrhose, wie sie *Donaldson u. Mitarb.* [19] nachgewiesen haben, konnten wir in orientierenden Untersuchungen bei Hepatitis-Kranken nicht bestätigen. Das diätetische Überangebot an Aminosäuren dürfte für den gesteigerten Serotoninumsatz bei Leberkranken von untergeordneter Bedeutung sein [20, 66, 67]. Diese diskutierten Punkte stellen nur wenige Möglichkeiten des abnormen Stoffwechselgeschehens dar. Eine Aufzählung aller Alternativen würde den Rahmen der vorliegenden Ergebnismitteilung überschreiten.

Es wurde eingangs darauf hingewiesen, daß 5-Hydroxyindolessigsäure das wichtigste Abbauprodukt im Serotoninstoffwechsel darstellt. Die Freisetzung des Amins aus zerfallenden Thrombozyten ist dabei ohne Bedeutung [64]. Beziehungen zwischen dem Blutserotoningehalt und der Oxyindolessigsäure-Ausscheidung fehlen. Dies geht aus einer Serie gleichzeitiger Bestimmungen der 5-HIE im Harn und des Serotoningehalts im Blut hervor [58] und wird durch den Vergleich der vorliegenden Befunde mit den Resultaten über den Blutserotoningehalt bei Erkrankungen der Verdauungsorgane bestätigt. Die früher beschriebene Verminderung der 5-Hydroxytryptamin-Konzentrationen von Blut und Thrombozyten bei Fällen von Magencarcinom, im Zustand nach Magenresektion und bei der Lebercirrhose [60] beruht daher, ähnlich wie bei einzelnen haematologischen Erkrankungen [61], auf einer Störung der Thrombozytenfunktion.

Zusammenfassung

An mehr als 450 Patienten wurde die 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im Harn bestimmt. Patienten mit bioptisch nachgewiesener Oberflächengastritis schieden weniger Oxyindolessigsäure aus als Untersuchte mit normaler Magenschleimhaut und atrophischer Gastritis. Hochnormale oder erhöhte Werte fanden sich vereinzelt bei Leberkranken. Eine Verminderung auf pathologisch niedrige 5-HIE-Mengen wurde in einzelnen Fällen bei verschiedenen Krankheiten der Verdauungsorgane beobachtet.

Summary

Urinary excretion of 5-hydroxyindole acetic acid was determined in more than 450 individuals. Patients with superficial gastritis demonstrated by gastric biopsy excreted less oxyindole acetic acid than persons with normal gastric mucosa or atrophic gastritis. High normal or raised values were observed on occasion in patients with liver disease. In isolated instances of various disorders of the digestive tract 5-HIAA excretion was reduced to a pathological level.

Résumé

Détermination de l'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-H.I.A.) chez plus de 450 malades. Les sujets atteints de gastrite superficielle prouvée par la biopsie, excrètent moins d'acide

5-H.I.A. que les porteurs d'une muqueuse intacte ou atrophique. On trouva des valeurs élevées chez quelques hépatiques; des valeurs abaissées pathologiquement dans des cas isolés d'affections digestives.

Literaturverzeichnis

1. *Adams, B.:* Serum 5-hydroxytryptamine levels following experimental increase in gastrointestinal activity in man. Lancet *I:* 207–208 (1960).
2. *Anderson, J. A.; Ziegler, M. R.* and *Doeden, D.:* Banana feeding and urinary excretion of 5-hydroxyindole acetic acid. Science *127:* 236–238 (1958).
3. *Barbeau, A.* and *Wilkoff, L. L.:* Fruits, serotonin, and catechol amines. Canad. med. Ass. J. *80:* 717–719 (1959).
4. *Bertaccini, G.:* Tissue 5-hydroxytryptamine and urinary 5-hydroxyindoleacetic acid after partial or total removal of the gastrointestinal tract in the rat. J. Physiol., Lond. *153:* 239–249 (1960).
5. *Bohn, H.; Koch, E.* und *Rick, W.:* Serotonin als Wirkstoff bei der endokrinnervösen Enteropathie (chronische Enteritis). Medizinische 610–616 (1958).
6. *Bollmann, J. L.; Flock, E. V., Roth, G. M.* and *Kvale, W. F.:* Catecholamines in patients with pheochromocytoma. J. Lab. clin. med. *56:* 506–519 (1960).
7. *Borges, F. J.; Merlis, J. K.* and *Bessmann, S. P.:* Serotonin metabolism in liver disease. J. clin. Invest. *38:* 715–719 (1959).
8. *Bruce, D. W.:* Serotonin in pineapple. Nature, Lond. *188:* 147 (1960).
9. *Brummer, P.* and *Jaurola, A.:* Excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid in achlorhydria and the effect upon it of hydrochloric acid. Acta med. scand. *157:* 231–236 (1958).
10. *Bülbring, E.* and *Crema, A.:* The release of 5-hydroxytryptamine in relation to pressure excited on the intestinal mucosa. J. Physiol., Lond. *146:* 18–28 (1959).
11. *Bülbring, E.* and *Crema, A.:* The action of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxytryptophan, and reserpin on intestinal peristalsis in anaesthetized guinea pigs. J. Physiol., Lond. *146:* 29–53 (1959).
12. *Bülbring, E.* and *Lin, R. C. Y.:* The action of 5-hydroxytryptamine (5-HT) on peristalsis. J. Physiol., Lond. *138:* 12 P (1957).
13. *Buscaino, G. A.* and *Stefanachi, L.:* Urinary excretion of 5-hydroxyindole acetic acid in psychotic and normal subjects. Arch. Neurol. Psychiat. *80:* 78–85 (1958).
14. *Buxton, J.* and *Sinclair, H. M.:* Pyridoxal phosphate as a coenzyme of 5-hydroxytryptophan decarboxylase. Biochem. J. *68:* 1 P (1958).
15. *Chadwick, B. T.* and *Wilkinson, J. H.:* Some aspects of the metabolism of 5-hydroxytryptamine. Biochem. J. *76:* 102–109 (1960).
16. *Clerc-Bory, M.; Pachéco, H.* et *Mentzer, C.:* Sur la nature de l'acide hydroxyindole-acétique des urines des cancéreux. C. R. Acad. Sci. *238:* 525 (1954).
17. *Connell, A. M.; Rowlands, E. N.* and *Wilcox, P. B.:* Serotonin, bananas, and diarrhoea. Gut *1:* 44–47 (1960).
18. *Crout, J. R.* and *Sjoerdsma, A.:* The clinical and laboratory significance of serotonin and catecholamines in bananas. New Engl. J. Med. *261:* 23–26 (1959).
19. *Donaldson, R. M.; Arabehety, J.* and *Gray, S. J.:* In vivo studies of 5-hydroxyindole metabolism in patients with hepatic cirrhosis and in rats. J. clin. Invest. *38:* 933–938 (1959).

20. *Eber, O.* und *Lembeck, F.:* Hydroxytryptamingehalt des Rattendarmes bei verschiedenem Tryptophangehalt der Nahrung. Pflügers Arch. ges. Physiol. *265:* 563–566 (1958).
21. *Elliott, H. C.* and *Casey, A. E.:* Experience with a simple screening test for serotonin. Southern med. J. *51:* 836–839 (1958).
22. *Elster, K.; Reiss, S.* und *Heinkel, K.:* Histotopographische Untersuchungen über die intestinale Metaplasie in Karzinom- und Ulcusmägen. Z. ges. inn. Med. *15:* 1053–1058 (1960).
23. *Erspamer, V.:* Il sistemo cellulare entero-chromaffine e l'enteramina (5-idrossitriptamina). R. C. sci. Farmital. *1:* 1–173 (1954).
24. *Erspamer, V.:* Klinische Aspekte des extracerebralen 5-Hydroxytryptamins. Arzneimittelforsch. *8:* 571–581 (1958).
25. *Erspamer, V.* and *Testini, A.:* Observations on the release and turnover rate of 5-hydroxytryptamine in the gastrointestinal tract. J. Pharm. Pharmacol. *11:* 618–623 (1959).
26. *Feyrter, F.:* Über diffuse endokrine epitheliale Organe (J. A. Barth, Leipzig 1938).
27. *Feyrter, F.:* Über einige Tatbestände im enteralen Karzinoid von allgemeiner Bedeutung. Zbl. allg. Path. *100:* 369–378 (1960).
28. *Hanson, A.* and *Serin, F.:* Determination of 5-hydroxyindoleacetic acid in urine and its excretion in patients with malignant carcinoids. Lancet *II:* 1359 (1955).
29. *Haverback, B. J.* and *Bogdanski, D. F.:* Gastric mucosal erosions in rat following administration of serotonin precursor, 5-hydroxytryptophane. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. *95:* 392–393 (1957).
30. *Haverback, B. J.* and *Davidson, J. D.:* Serotonin and the gastrointestinal tract. Gastroenterology *35:* 570–577 (1958).
31. *Haverback, B. J.; Dyce, B.* and *Thomas, H. V.:* Indole metabolism in the malabsorption syndrome. New Engl. J. Med. *262:* 754–757 (1960).
32. *Haverback, B. J.; Sjoerdsma, A.* and *Terry, L. L.:* Urinary excretion of the serotonin metabolite, 5-hydroxyindoleacetic acid, in various clinical conditions. New Engl. J. Med. *255:* 270–272 (1956).
33. *Hedinger, Ch.:* Karzinoidsyndrom und Serotonin. Helv. med. Acta *25:* 351–379 (1958).
34. *Hedinger, Ch.* und *Veraguth, F.:* Magengeschwüre bei Ratten unter Behandlung mit 5-Hydroxytryptamin. Schweiz, med. Wschr. *87:* 1175–1176 (1957).
35. *Heinkel, K.:* Gastroskopie und Gastrobiopsie bei der Diagnostik des Magencarcinoms. Krebsarzt *14:* 413–421 (1959).
36. *Heinkel, K.:* Histologie der chronischen Gastritis im Biopsiematerial. Gastroenterologia, Basel *92:* 322–335 (1959).
37. *Heinkel, K.; Henning, N.; Elster, K.* und *Landgraf, J.:* Über den Wert der histologischen Untersuchung kleiner Biopsiepartikel für die Diagnose diffuser Erkrankungen der Fundusschleimhaut des Magens. Dtsch. med. Wschr. *81:* 503–506 (1956).
38. *Henning, N.:* Die chronische Gastritis im Lichte moderner Untersuchungsmethoden. Gastroenterologia, Basel *92:* 307–322 (1959).
39. *Henning, N.; Berg, G.; Heinkel, K.; Schön, H.; Zeitler, G.* und *Wolf, F.:* Über die agastrische Dystrophie. Dtsch. med. Wschr., *86:* 710–714 (1961).
40. *Henning, N.* und *Heinkel, K.:* Die Saugbiopsie als Untersuchungsmethode in der Magendiagnostik. Münchn. med. Wschr. *97:* 832–834 (1955).

41. *Henning, N.; Heinkel, K.* und *Elster, K.:* Ergebnisse bioptischer Untersuchungen bei atrophischer Gastritis. Gastroenterologia, Basel *83:* 203–223 (1955).
42. *Henning, N.; Zeitler, G.; Heinkel, K.* und *Elster, K.:* Methoden und vorläufige Ergebnisse der bioptischen Dünndarmuntersuchung. Bibl. gastroent., vol. *2:* 117–127 (1960).
43. *Honet, J. C.; Casey, T. V.* and *Runyan, J. W.:* False-positive urinary test for 5-hydroxyindole acetic acid due to methocarbamol and mephenesine carbamate. New. Engl. J. Med. *261:* 188–190 (1959).
44. *Kärki, N. T.; Paasonen, M. K.* and *Peltola, P.:* Factors influencing the release of 5-hydroxytryptamine from the rabbit intestine into the venous blood. Ann. Med. exp. Fenn. *38:* 231–236 (1960).
45. *Kowlessar, O. D.; Williams, R. C.; Law, D. H.* and *Sleisenger, M. H.:* Urinary excretion of the 5-hydroxyindoleacetic acid in diarrheal states, with special reference to nontropical sprue. New Engl. J. Med. *259:* 340–341 (1958).
46. *Langemann, H.* und *Goerre, J.:* Über das Verhalten der Hydroxyindolessigsäureausscheidung im Urin nach Reserpin beim Menschen unter besonderer Berücksichtigung des Karzinoidsyndroms. Schweiz. med. Wschr. *87:* 607–611 (1957).
47. *Lauda, E.:* Die chronische Enteritis und die endokrin-nervöse Enteropathie *(Bohn-Feyrter).* Wien. klin. Wschr. *72:* 393-395 (1960).
48. *Lembeck, F.:* 5-Hydroxytryptamine in a carcinoid tumor. Nature, Lond. *172:* 910 (1953).
49. *Lembeck, F.:* Die Beeinflussung der Darmmotilität durch 5-Hydroxytryptamin. Pflügers Arch. ges. Physiol. *265:* 567–574 (1958).
50. *Lewis, G. P.:* 5-Hydroxytryptamine (Pergamon Press, London 1958).
51. *MacDonald, R. A.:* A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract. Amer. J. Med. *21:* 867–878 (1956).
52. *McMullen, F. F.* and *Hanson, H. H.:* Excessive urinary 5-hydroxy-3-indoleacetic acid in the absence of a metastatic carcinoid. Circulation *18:* 883–886 (1958).
53. *Page, I. H.:* Serotonin (5-hydroxytryptamine); the last four years. Physiol. Rev. *38:* 277–335 (1958).
54. *Palmer, E.:* Gastritis: A revaluation. Medicine, Baltimore *33:* 199–290 (1954).
55. *Pare, C. M. B.; Sandler, M.* and *Stacey, R. S.:* 5-hydroxyindoles in mental deficiency. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. *23:* 341–346 (1960).
56. *Ross, G.; Weinstein, B. J.* and *Kabakow, B.:* The influence of phenothiazine and some of its derivatives on the determination of 5-hydroxyindoleacetic acid in urine. Clin. Chem. *4:* 66–76 (1958).
57. *Schmid, E.* und *Kinzlmeier, H.:* Über die Wirkung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) auf die Azidität des Magens und die Motilität im Verdauungstrakt. Gastroenterologia, Basel *91:* 254–265 (1959).
58. *Schmid, E.; Ordnung, W.; Schön, H.; Witte, S.* und *Meythaler, Ch.:* Weitere Untersuchungen über den Serotoninstoffwechsel bei haematologischen Erkrankungen. Blut, im Druck.
59. *Schmid, E.; Scheiffarth, F.; Zicha, L.* und *Schwemmle, K.:* Wechselwirkungen zwischen dem Hypophysen-Nebennierenrindensystem und Serotonin (5-Hydroxytryptamin). Vortrag, 1. Internat. Kongreß Endokrinol., Kopenhagen 1960. Advance abstracts of short communications (ed. by F. Fuchs), p. 843–844 (Periodica, Copenhagen 1960).

60. *Schmid, E.; Seng, I.; Henning, N.* und *Heinkel, K.:* 5-Hydroxytryptamin und Erkrankungen der Verdauungsorgane. Ergebnisse biologischer Blutanalysen sowie klinischer und bioptisch-morphologischer Untersuchungen. Gastroenterologia, Basel *93:* 235–255 (1960).
61. *Schmid, E.; Stern, J.; Witte, S.; Schricker, K. Th.* und *Henning, N.:* Untersuchungen über die Thrombozytenpathologie mit Hilfe der Serotoninbestimmung. Folia haemat. N.F. *4:* 425–443 (1960).
62. *Schmid, E.; Zicha, L.* und *Scheiffarth, F.:* Über die Wirkung von 5-Hydroxytryptophan auf den Magendarmtrakt des Menschen. Med. exp. *2:* 266–269 (1960).
63. *Schön, H.; Ordnung, W.* und *Schmid, E.:* Zum Nachweis der 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn. Klin. Wschr. *38:* 405–406 (1960).
64. *Sjoerdsma, A.:* Serotonin. New Engl. J. Med. *261:* 181–188, 231–237 (1958).
65. *Sjoerdsma, A.; Weissbach, H.* and *Udenfriend, S.:* Simple test for diagnosis of metastatic carcinoid (argentaffinoma). J. amer. med. Ass. *159:* 397 (1955).
66. *Sjoerdsma, A.; Weissbach, H.* and *Udenfriend, S.:* A clinical, physiologic and biochemical study of patients with malignant carcinoid (argentaffinoma). Amer. J. Med. *20:* 520–532 (1956).
67. *Sullivan, T. J.:* The effect of diet on the 5-hydroxytryptamine content of the small intestine and other organs in rats and in mice. Brit. J. Pharmacol. *15:* 513–519 (1960).
68. *Thorson, Å.:* Studies on carcinoid disease. Acta med. scand. *161*, Suppl. *334:* 1–132 (1958).
69. *Udenfriend, S.; Titus, E.* and *Weissbach, H.:* Identification of 5-hydroxy-3-indoleacetic acid in normal urine and method for its assay. J. biol. Chem. *216:* 499–505 (1955).
70. *Udenfriend, S.; Weissbach, H.* and *Brodie, B. B.:* Assay of serotonin and related metabolites, enzymes, and drugs. Methods of biochem. Analysis *6:* 95–130 (1958).
71. *Waalkes, T. P.; Sjoerdsma, A.; Creveling, C. R.; Weissbach, H.* and *Udenfriend, S.:* Serotonin, norepinephrine, and related compounds in bananas. Science *127:* 648–650 (1958).
72. *West, G. B.:* Tryptamines in edible fruit. J. Pharm. Pharmacol. *10:* 589 (1958). – Carcinoid tumors and pineapples. J. Pharm. Pharmacol. *12:* 768 (1960).
73. *Wilhelmi, G.:* Ulcerogenic effect of 5-hydroxytryptamine on rat stomach and influence of various drugs. Helv. physiol. pharmacol. acta *15:* C 83–84 (1958).

Adresse der Autoren: Dr. E. Schmid, Dr. U. Rosenbusch, Doz. Dr. K. Heinkel, Dr. K. Schwemmle, Doz. Dr. H. Schön, Medizinische Universitätsklinik, *Erlangen* (Deutschland)

LEBENSLAUF

Am 14. Mai 1936 wurde ich als Tochter des Kaufmanns Johann Rosenbusch, gest. 1940, und dessen Ehefrau Frida in Nürnberg geboren. Von 1942 bis 1946 besuchte ich die Volksschule in Nürnberg. 1947 kam ich an das Institut der Englischen Fräulein in Nürnberg, wo ich von 1948 bis 1956 das Realgymnasium besuchte und 1956 das Abitur ablegte. Mein Medizinstudium begann ich im WS 1956 an der Universität Erlangen und machte nach 5 Semestern im Februar 1959 dort auch das Physikum.

Mein klinisches Studium begann ich an der Universität Freiburg, und kehrte dann an die Universität Erlangen zurück, wo ich nach weiteren 5 Semestern am 2. August 1962 mein Staatsexamen beendete.